

=> e ch458361/pn

| | | |
|-----|-------|-------------|
| E1 | 1 | CH458359/PN |
| E2 | 1 | CH458360/PN |
| E3 | 1 --> | CH458361/PN |
| E4 | 1 | CH458368/PN |
| E5 | 1 | CH458376/PN |
| E6 | 1 | CH458380/PN |
| E7 | 1 | CH458387/PN |
| E8 | 1 | CH458389/PN |
| E9 | 1 | CH458390/PN |
| E10 | 1 | CH458395/PN |
| E11 | 1 | CH458586/PN |
| E12 | 1 | CH458721/PN |

=> s e3

L6 1 CH458361/PN

=> d

L6 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN

AN 1969:20083 CAPLUS

DN 70:20083

TI Pyrazinoic acids

IN Litmanowitsch, Menasche; Felder, Ernst; Pitre, Davide

PA Eprova Ltd.

SO Patentschrift (Switz.), 3 pp.

CODEN: SWXXAS

DT Patent

LA German

FAN.CNT 1

| | PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|----|------------|------|----------|-----------------|--------------|
| | ----- | ---- | ----- | ----- | ----- |
| PI | CH 458361 | | 19680830 | CH | 19650115 <-- |

=> d abs

L6 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB Pyrazinoic acids (I) are prepd. by treating .alpha.,.beta.-diaminopropionic acid hydrochloride (II) with an .alpha.,.beta.-diketone or .alpha.,.beta.-oxoaldehyde in alk. conditions and oxidizing the resulting dihydropyrazinoic acid in soln. Thus, 35 g. II was added to 2250 cc. MeOH contg. 40 g. NaOH, 52.5 g. benzil added with stirring, the mixt. refluxed 20 min., air blown through 40 min., and the soln. concd. in vacuo, treated with 300 cc. Et2O, and kept 12-16 hrs. at 0.degree. to ppt. 68.5 g. I (R = R1 = Ph) (Ia) Na salt; 14.1 g. Ia, m. 174-9.degree., was obtained. Similarly prepd. were I (R, R1, and m.p. given): Me, Me, 180-1.degree.; Ph, H, 190.degree.; H, Ph, 205.degree.; H, Me, 197.degree..

=> end

ALL L# QUERIES AND ANSWER SETS ARE DELETED AT LOGOFF

LOGOFF? (Y)/N/HOLD:y

COST IN U.S. DOLLARS

| | |
|------------|---------|
| SINCE FILE | TOTAL |
| ENTRY | SESSION |
| 28.39 | 28.60 |

FULL ESTIMATED COST

DISCOUNT AMOUNTS (FOR QUALIFYING ACCOUNTS)

| | |
|------------|---------|
| SINCE FILE | TOTAL |
| ENTRY | SESSION |
| -0.73 | -0.73 |

CA SUBSCRIBER PRICE

STN INTERNATIONAL LOGOFF AT 16:26:53 ON 08 FEB 2005



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 6

Int. Cl.:

C 07 d

Gesuchsnummer:

617/65

Anmeldungsdatum:

15. Januar 1965, 18 Uhr

Patent erteilt:

30. Juni 1968

Patentschrift veröffentlicht:

30. August 1968

N

HAUPTPATENT

EPROVA Aktiengesellschaft, Schaffhausen

Verfahren zur Herstellung von Pyrazincarbonensäuren

Dr. Menasche Litmanowitsch, Schaffhausen (Schweiz), Dr. Ernst Felder und Prof. Dr. Davide Pitrè, Mailand (Italien), sind als Erfinder genannt worden

1

Den Homologen der Pyrazincarbonensäure kommt in Wissenschaft und Technik eine stetig steigende Bedeutung zu.

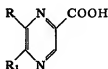
Die bisher bekanntgewordenen Verfahren für die Herstellung derartiger Verbindungen sind jedoch sehr umständlich und teuer. Es sind daher nur wenige einschlägige Verbindungen hergestellt worden. Sie werden gewöhnlich erhalten durch Oxydationsprozesse. So ist die 5-Methyl-pyrazincarbonensäure von Stoehr, J. Prakt. Chem. (2) 47. S. 480 (1893) erhalten worden durch Oxydation von 2,5-Dimethyl-pyrazin. Die 6-Methyl-pyrazincarbonensäure wurde von Leonard & Spoerri, Journal of the Amer. Chem. Soc. 68. S. 526 (1946), hergestellt durch Oxydation von 2-Methyl-chinoxalin.

Bei diesen Oxydationsprozessen verwendet man gewöhnlich Kaliumpermanganat als Oxydationsmittel. Für die Herstellung von 1 kg einer homologen Pyrazincarbonensäure werden gewöhnlich 10 kg Kaliumpermanganat und mehr benötigt.

Ein weiterer Nachteil der bekannten Verfahren besteht darin, dass sich bei der Oxydation von Polyalkyl-pyrazinen mit Kaliumpermanganat ausser den gewünschten Alkyl-pyrazincarbonensäuren verständlicherweise stets auch Pyrazinpolycarbonensäuren bilden. Überdies greift der Oxydationsprozess auch immer das Pyrazinringeskelett an und zerstört so einen nicht geringen Anteil des Produktes. Beides führt zu uneinheitlichen Produkten und zu geringen Ausbeuten.

Das bereits vorhandene Interesse wird sich noch stark erhöhen, sobald ein gutes Herstellungsverfahren zur Verfügung steht.

Es wurde nun gefunden, dass sich Pyrazincarbonensäuren der Formel



I

2

worin R und R₁ an Stelle von Wasserstoff, einem Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-rest stehen, jedoch nur einer der beiden Reste R oder R₁ Wasserstoff bedeuten kann, einfach herstellen lassen, indem man α,β-Diamino-propionsäure mit einem α,β-Diketon oder α,β-Ketoaldehyd der Formel



II

in einem Lösungsmittel unter alkalischen Bedingungen kondensiert und die dabei erhaltene Dihydro-pyrazincarbonensäure in diesem Lösungsmittel oxydiert.

Als Oxydationsmittel genügt bereits Luft.

Die Kondensation und anschliessende Oxydation muss in einem Lösungsmittel ausgeführt werden, wobei als bevorzugtes Lösungsmittel ein Alkohol oder ein Alkohol-Derivat verwendet wird. Besonders bewährt haben sich Methanol oder Alkoxyäthanol, wie z. B. Methoxyäthanol.

Das Gelingen dieses Verfahrens ist für den Fachmann überraschend. Die Kondensation von Äthylen-diamin mit Glyoxal oder niedrigen α,β-Diketonen oder α,β-Ketoaldehyden ist bisher nicht gelungen. Es war demnach nicht anzunehmen, dass die analoge Kondensation von α,β-Diaminopropionsäure mit den erwähnten Diketonen bzw. Ketoaldehyden gelingt.

Durch das erfindungsgemässe Verfahren werden die eingangs erwähnten Nachteile der vorbekannten Verfahren umgangen und es ist möglich mit guten Ausbeuten Alkyl-pyrazin-carbonsäuren zu erhalten, welche frei sind von Pyrazin-poly-carbonsäuren,

Beispiel 1

5,6-Diphenyl-pyrazin-2-carbonsäure.

35 g α,β -Diaminopropionsäure-hydrochlorid werden in 2250 ccm Methanol, worin bereits 40 g Natriumhydroxyd aufgelöst sind, eingetragen.

In die erhaltene Lösung fügt man unter Rühren 52,5 g Benzil. Die Reaktionsmischung wird während 20 Minuten am Rückflusskühler gekocht. Anschließend wird während 40 Minuten Luft durch die Reaktionsmischung gesaugt oder geblasen, wodurch sich die Reaktionslösung aufhebt. Diese wird im Vakuum auf 1 Volumen von ca. 350 ccm eingengt, mit 300 ccm Diäthyläther versetzt und während 12 bis 16 Stunden bei 0° C stehengelassen. Das dabei ausgeschiedene Natrium-Salz von 5,6-Diphenylpyrazin-2-carbonsäure wird abgentscht und getrocknet.

Ausbeute: 68,5 g.

Das so erhaltene rohe Salz wird in Wasser aufgelöst, die Lösung durch Zusatz von Salzsäure auf pH 6-5 eingestellt, mit Aktivkohle entfärbt, hierauf durch Zusatz weiterer Salzsäure auf pH 2 eingestellt.

Die freie 5,6-Diphenyl-pyrazin-2-carbonsäure beginnt nun auszukristallisieren. Sie wird durch Extraktion mit Äther vollständig abgetrennt. Nach dem Verdampfen der Ätherlösung und Umkristallisieren des Rückstandes aus ca. 30 %igem Äthanol werden insgesamt 45,3 g 5,6-Diphenyl-pyrazin-2-carbonsäure vom Schmelzpunkt 174-179° C erhalten.

Beispiel 2

5,6-Dimethyl-pyrazin-2-carbonsäure.

28 g α,β -Diaminopropionsäure-hydrochlorid werden in eine Lösung von 32 g Natriumhydroxyd in 1800 ccm Methanol eingetragen. In die erhaltene Lösung werden unter Rühren bei 20° C 17,6 ccm Diacetyl eingetropft. Anschließend wird noch während 3 Stunden Luft durch die Reaktionslösung gesogen oder geblasen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung durch Zusatz von Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Allmählich scheidet sich die gebildete 5,6-Dimethyl-pyrazin-2-carbonsäure aus. Die Kristallisation wird durch Impfen, Kratzen mit einem Glasstab und längeres Stehenlassen befördert.

Das so erhaltene Produkt wird zur Reinigung aus wenig Wasser umkristallisiert. Man erhält so 14,1 g 5,6-Dimethyl-pyrazin-2-carbonsäure vom Schmelzpunkt 180-181° C.

Beispiel 3

5- und 6-Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure.

16 g Natrium-hydroxyd werden in 1000 ccm Methanol aufgelöst. Bei Raumtemperatur werden dieser Lösung unter Rühren 14 g α,β -Diamino-propionsäure-hydrochlorid und nach deren Auflösung 17 g Phenyl-glyoxal-dihydrat zugefügt.

Die Reaktionslösung wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird noch während 4 Stunden trockene Luft durch die Lösung geblasen. Schließlich wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 100-200 ccm Wasser behandelt. Die erhaltene Suspension wird filtriert und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Das dabei aus der Lösung sich ausscheidende Produkt wird abgentscht und wiederholt aus 95 %igem Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 4,1 g einer Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure, welche bei 205° C schmilzt.

Der nach dem Eindampfen und Aufnehmen in Wasser erhaltene schwerer lösliche suspendierte Anteil wird durch Zusatz von viel Wasser (800 ccm) in Lösung gebracht. Durch Ansäuern mit Salzsäure wird eine Fällung erzeugt. Diese wird abfiltriert, getrocknet und ebenfalls wiederholt aus 95 %igem Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 3,9 g einer reinen Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure vom Schmelzpunkt 190° C.

Auf Grund der positiven Farbreaktion mit Nitroprussid-Natrium, welche gewöhnlich nur von 2,6 substituierten Pyrazin-Derivaten erhalten wird, ist die bei 205° C schmelzende Verbindung als 6-Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure anzusprechen.

Die bei 190° C schmelzende isomere Form ist auf Grund der fehlenden Farbreaktion als 5-Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure anzusprechen.

Beispiel 4

6-Methyl-pyrazin-2-carbonsäure.

16 g Natrium-hydroxyd werden in 1000 ccm Methanol aufgelöst. Die Lösung wird mit 14 g α,β -Diamino-propionsäure-hydrochlorid versetzt. Nach Auflösung der letzteren werden 21,8 g 33 %iges Methylglyoxal zugefügt. Die so erhaltene rote Lösung wird während 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird während 3 Stunden Luft durch die Lösung perlen gelassen. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Lösung zur Trockene verdampft. Der Eindampfrückstand wird in wenig Wasser aufgelöst, klarfiltriert und danach mit Salzsäure auf pH 1,5 angesäuert. Es entsteht eine geringe Ausfällung. Die Kristallisation des Produktes wird durch Stehenlassen über Nacht bei 0° C vervollständigt. Danach wird gentscht und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus wenig Wasser erhält man 5,7 g einer bei 197° C schmelzenden Methyl-pyrazin-2-carbonsäure.

Mikroanalyse

berechnet für $C_7H_7N_2O_2$ (138,13)

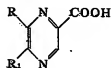
berechnet: C: 52,17 %; H: 4,38 %; N: 20,28 %;

gefunden: C: 51,68 %; H: 5,51 %; N: 20,03 %.

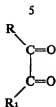
Dieses Produkt wird auf Grund seiner positiven Farbreaktion mit Nitroprussid-Natrium als 6-Methyl-pyrazin-2-carbonsäure angesprochen.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Pyrazincarbonsäuren der Formel



worin R und R₁ an Stelle von Wasserstoff, einem Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-rest stehen, jedoch nur einer der beiden Reste R oder R₁ Wasserstoff bedeuten kann, dadurch gekennzeichnet, dass man α,β -Diamino-propionsäure mit einem α,β -Diketon oder α,β -Ketoaldehyd der Formel



in einem Lösungsmittel unter alkalischen Bedingungen kondensiert und die dabei erhaltene Dihydro-pyrazin-
carbonsäure in diesem Lösungsmittel oxydiert.

II

6

458 361

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Oxydation der bei den Kondensation erhaltenen Dihydro-pyrazincarbonsäure Luft verwendet.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel einen Alkohol verwendet.

3. Verfahren nach Unteranspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Methanol oder ein Alkoxyäthanol verwendet.

EPROVA Aktiengesellschaft